

REIVINDICACIONES

1. Un método para tratar la trombocitopenia y/o una enfermedad y afección relacionadas con la expresión insuficiente o disminuida de la proteína THPO en un sujeto, que comprende la administración al sujeto de una dosis terapéutica de una molécula de ácido nucleico activador pequeño dirigida a un promotor de *THPO*, una molécula de ácido nucleico que codifica el ácido nucleico activador pequeño, o una composición o formulación que comprende la molécula de ácido nucleico activador pequeño.
2. El método de la reivindicación 1, en el que la trombocitopenia comprende la trombocitopenia provocada por diversas causas, como la trombocitopenia congénita (hereditaria) o adquirida, preferiblemente la trombocitopenia provocada por la disminución de la producción de plaquetas por parte de la médula ósea, el aumento de la destrucción de plaquetas periféricas o el secuestro esplénico.
3. El método de la reivindicación 1, en el que la trombocitopenia incluye, entre otros, la trombocitopenia relacionada con la expresión insuficiente o disminuida de la proteína THPO, la trombocitopenia causada por diversas causas, como la trombocitopenia inmunitaria, la trombocitopenia inducida por fármacos, la púrpura trombocitopénica trombótica o la trombocitopenia hereditaria.
4. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el individuo es un mamífero.
5. El método de la reivindicación 4, en el que el individuo es un humano.
6. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la molécula de ácido nucleico activador pequeño comprende una primera cadena de ácido nucleico y una segunda cadena de ácido nucleico, en donde la primera cadena de ácido nucleico presenta por lo menos un 75 % (por ejemplo, por lo menos aproximadamente el 79 %, aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 85 %, aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 95 %, aproximadamente el 99 % o aproximadamente el 100 %) de homología o complementariedad con una secuencia continua de 16 a 35 nucleótidos de longitud de cualquiera de las SEQ ID N.º: 601 a SEQ ID N.º: 605, y la primera cadena de ácido nucleico y la segunda cadena de ácido nucleico forman complementariamente una estructura bicatenaria de ácido nucleico capaz de activar la expresión del gen *THPO* en una célula.
7. El método de la reivindicación 6, en el que la primera cadena de ácido nucleico de la molécula de ácido nucleico activador pequeño comprende o se selecciona de cualquier secuencia de nucleótidos seleccionada de entre SEQ ID N.º: 1048 y SEQ ID N.º: 1489, y la segunda cadena de ácido nucleico comprende o se selecciona de cualquier secuencia de nucleótidos seleccionada de entre SEQ ID N.º: 1490 y SEQ ID N.º: 1931.
8. El método de la reivindicación 6, en el que la primera cadena de ácido nucleico y la segunda cadena de ácido nucleico están presentes en dos cadenas de ácido nucleico diferentes.

9. El método de la reivindicación 6, en el que la primera cadena de ácido nucleico y la segunda cadena de ácido nucleico están presentes en la misma cadena de ácido nucleico, preferiblemente, la molécula de ácido nucleico activador pequeño es una molécula monocatenaria de ácido nucleico en horquilla, en la que la primera cadena de ácido nucleico y la segunda cadena de ácido nucleico comprenden regiones complementarias que forman una estructura bicatenaria de ácido nucleico.
10. El método de la reivindicación 1, en el que por lo menos una cadena de la molécula de ácido nucleico activador pequeño presenta una prolongación de 0 a 6 nucleótidos de longitud en el extremo terminal 3'.
11. El método de la reivindicación 10, en el que ambas cadenas de la molécula de ácido nucleico activador pequeño presentan una prolongación de 0 a 6 nucleótidos de longitud en el extremo terminal 3', preferiblemente una prolongación de 2 o 3 nucleótidos de longitud.
12. El método de la reivindicación 6 o 7, en el que la primera cadena de ácido nucleico y la segunda cadena de ácido nucleico presentan independientemente de 16 a 35 nucleótidos de longitud.
13. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que la molécula de ácido nucleico activador pequeño comprende por lo menos una modificación y, preferiblemente, la modificación es una modificación química.
14. El método de la reivindicación 13, en el que la modificación química comprende o se selecciona de entre una o más modificaciones seleccionadas de entre el grupo que consiste en:
- (1) modificación de un enlace fosfodiéster que conecta nucleótidos en la secuencia de nucleótidos de la molécula de ácido nucleico activador pequeño;
 - (2) modificación de 2'-OH de una ribosa de la secuencia de nucleótidos de la molécula de ácido nucleico activador pequeño;
 - (3) modificación de una base de la secuencia de nucleótidos de la molécula de ácido nucleico activador pequeño; y
 - (4) al menos un nucleótido de la secuencia de nucleótidos de la molécula de ácido nucleico activador pequeño que es un ácido nucleico bloqueado.
15. El método de la reivindicación 13, en el que la modificación química comprende una o más modificaciones seleccionadas de entre el grupo que consiste en: modificación de 2'-fluoro, modificación de 2'-oximetilo, modificación de 2'-oxietilideno metoxi, modificación de 2,4'-dinitrofenol, ácido nucleico bloqueado (LNA), modificación de 2'-amino, modificación de 2'-desoxi, modificación de 5'-bromouracilo, modificación de 5'-yodouracilo, modificación de N-metiluracilo, modificación de 2,6-diaminopurina, modificación de fosforotioato y modificación de boranofosfato.
16. El método de la reivindicación 3, en el que la trombocitopenia adquirida incluye, entre otros, la trombocitopenia causada por anemia aplásica, síndrome mielodisplásico, leucemia, fármacos,

infecciones, enfermedades tumorales, radioterapia, trasplante de médula ósea y enfermedades hepáticas crónicas, y trombocitopenia inmunitaria, en el que los factores que causan un aumento de la destrucción de las plaquetas periféricas comprenden la trombocitopenia trombótica, la trombocitopenia inducida por heparina, la trombocitopenia inducida por fármacos, la PTI y la púrpura trombocitopénica trombótica.

17. El método para activar/regular al alza la expresión del gen *THPO* en un sujeto o una célula, que comprende la administración al sujeto o a la célula de la molécula de ácido nucleico activador pequeño de la presente invención, un ácido nucleico que codifica la molécula de ácido nucleico activador pequeño de la presente invención, o una composición o formulación que comprende la molécula de ácido nucleico activador pequeño de la presente invención.

18. Un ácido nucleico que codifica la molécula de ácido nucleico activador pequeño de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

19. Una célula que comprende la molécula de ácido nucleico activador pequeño de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o un ácido nucleico que codifica la molécula de ácido nucleico activador pequeño de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

20. Una composición que comprende la molécula de ácido nucleico activador pequeño de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

21. Una formulación que comprende la molécula de ácido nucleico activador pequeño de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que la formulación comprende un liposoma, preferiblemente una molécula de ácido nucleico activador pequeño atrapada en LNP.